Studien in der Santoningruppe.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

einer

hohen naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Oskar Schmidt
aus Stuttgart.

Stuttgart.
Druck von W. Kohlhammer.
1902.

Von der Fakultät angenommen den 29. Oktober 1902.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

Vorliegende Untersuchungen wurden auf Veranlassung von Herrn Privatdozent Dr. E. Wedekind im chemischen Institut der Universität Tübingen begonnen und im organisch-chemischen Laboratorium der Universität Paris zu Ende geführt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, an dieser Stelle Herrn Privatdozent Dr. E. Wedekind meinen herzlichen Dank auszusprechen für die liebenswürdige Unterstützung mit Rat und Tat, welche er mir bei meiner Arbeit angedeihen liess.

Inhalt.

Seite

I. Einleitung 9

II. Theoretischer Teil 19

1. Azo- und Aminoderivate des Desmotroposantonins und der desmotroposantonigen Säure.
2. Zur Konstitution der Santonsäure.

III. Experimenteller Teil 32

I. Einleitung.

Eine Anzahl mehr oder weniger giftiger Pflanzenstoffe, deren Konstitutionserforschung und Stellung im System der organischen Chemie noch nicht ganz abgeschlossen ist, fasst man unter dem Namen Bitterstoffe zusammen. Unter diesen ist das Santonin am wichtigsten, nicht nur vom physiologischen, sondern besonders auch vom chemischen Standpunkt aus, da die Umwandlungsfähigkeit des Santoninmoleküls und dadurch die Zahl der Isomeren eine ganz ausserordentlich grosse ist. Das Santonin wurde 1830 von Kahler und Alms aus dem „Wurmsamen", den unentwickelten Blütenköpfchen von Artemisia Cina isoliert. Die technische Darstellung erfolgt durch Behandlung des Wurmsamens mit Kalkbrei, Auslaugen des gebildeten santoninsauren Kalks mit Alkohol, Filtrieren, Zerlegen des Kalksalzes mit Salzsäure und Umkristallisieren des so gewonnenen Rohsantonins aus Alkohol.

Unsere Kenntnisse über das Santonin und seine Derivate verdanken wir hauptsächlich italienischen Forschern, insbesondere Cannizzaro und seinen Schülern.

Das Santonin $C_{15}H_{18}O_3$ ist das Lakton der Santoninsäure $C_{15}H_{20}O_4$, da es durch Alkalien in Salze dieser Oxysäure übergeführt wird. Ausserdem giebt es die Ketonreaktionen. Beim Erhitzen auf 120°, wie beim Erwärmen mit verdünnten Säuren spaltet die Santoninsäure leicht Wasser ab und geht in Santonin über.

Durch Oxydationsmittel wird das Santoninmolekül unter Bildung von Säuren der Oxalsäurereihe zerstört, es verhält sich also wie ein hydroaromatischer Körper.

Die Beobachtungen von Cannizzaro und Carnelutti[1]) zeigen, dass hier im Gegensatz zu den Terpenen ein zweikerniges Molekül zu Grunde liegt, dieselben erhielten nämlich α-Dimethylnaphthalin und α-Dimethyl-β-Naphtol neben Propylen, als sie Santonin mit Zinkstaub erhitzten. Die Abspaltung von Propylen ergab zugleich, dass dem mit dem Naphthalin verbundenen Laktonring eine Seitenkette mit 3 Kohlenstoffatomen zu Grunde liegt.

Beim Kochen des Santonins mit Jodwasserstoff und Phosphor[2]), oder einfacher in der Kälte mit Zinnchlorür und Salzsäure[3]), entsteht d-santonige Säure $C_{15}H_{20}O_3$, diese wird durch Erhitzen mit Barytwasser in isosantonige Säure verwandelt[4]). Die santonige Säure zerfällt beim Erhitzen in Propionsäure und Hydrodimethyl-β-Naphtol[5]).

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, dass das Molekül der santonigen Säure aus einem hydrierten Dimethylnaphtol mit in α-Stellung angeschlossenem Propionsäurerest besteht. Die entsprechende Oxysäure ist demnach die Santoninsäure und das Santonin das Lakton der letzteren.

Es blieb somit nur noch die Stellung der CO- und OH-Gruppe, sowie des Laktonrings in dem hydrierten Naphtalinkern zu ermitteln und zugleich die Lage der vorhandenen Doppelbindungen zu bestimmen.

Die Reduktion des Santonins zu einem Pinakon, das durch Wasserverlust in ein ungesättigtes Naphthalinderivat übergeht, beweist, dass das Carbonyl sich nicht in

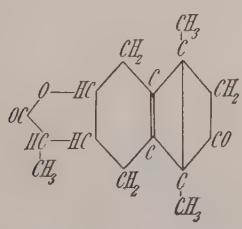
---

[1]) Gazz. chim. Ital. 12, 415 ff.
[2]) ibid. 12, 393.
[3]) Atti R. Accad. dei Lincei Roma 4 I, 431 ff.
[4]) Gazz. chim. Ital. 13, 385.
[5]) Atti R. Accad. dei Lincei Roma 5 II, 62 ff.

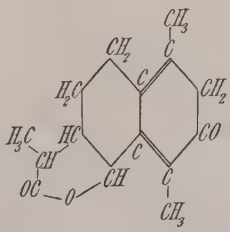
der Seitenkette befindet, sondern demjenigen Benzolkern angehört, welcher die beiden Methylgruppen trägt. Die Parastellung der letzteren[1]) geht aus dem Abbau des Hyposantonins — eines Körpers, der aus dem Santoninoxim durch Reduktion und Abspaltung von Ammoniak gewonnen wird — zu p-Dimethylphtalsäure hervor.

Der Laktonring ist durch seine Beständigkeit als γ-Lakton gekennzeichnet, mithin muss das Hydroxyl der Oxysäure demjenigen Kohlenstoffatom benachbart sein, welches mit dem Propionsäurerest verbunden ist. Der Laktonring ist an den nicht methylierten Benzolkern angegliedert. Die Untersuchungen über die Stellung desselben, sowie über die Verteilung der Doppelbindungen können noch nicht als abgeschlossen gelten.

Es sind für das Santonin folgende zwei Formeln aufgestellt worden:



I

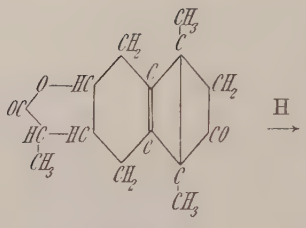


II

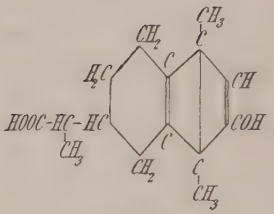
Zwei weitere Santoninformeln, welche sich von den erwähnten nicht wesentlich unterscheiden, erhält man durch Annahme einer Para-Bindung zwischen den beiden Kohlenstoffatomen, die mit den Methylengruppen verbunden sind. Dadurch geht z. B. Formel II in die Formel III über, welche einige Reaktionen, so den oben erwähnten Abbau zu Dimethylnaphtol und Propionsäure besser veranschaulicht.

---

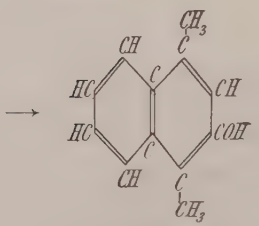
[1]) Gazz. chim. Ital. 22 II, 24, 35.



III
Santonin.



Santonige Säure.



Dimethylβnaphtol.

$+ CH_3CH_2COOH + H_2$

Propionsäure.

Dieses Schema zeigt zugleich, dass das zur Oxysäure gehörige alkoholische Hydroxyl unter Öffnung des Laktonrings reduziert wird, während das aus der Carbonylgruppe hervorgehende Hydroxyl phenolischen Charakter annimmt und sich dadurch der Reduktion entzieht.

Ausserdem ist das Santonin noch durch eine Reihe von Übergängen mit dem p-Dimethylnaphthalin und p-Dimethylbenzol verbunden[1]), welche die wichtigsten Anhaltspunkte für die Aufstellung der Konstitutionsformel ergeben haben. Die hier gewonnenen Erfahrungen wurden durch Untersuchungen über die Isomeren des Santonins ergänzt.

Unter diesen ist das Desmotroposantonin dank den Untersuchungen Andreoccis[2]) am besten bekannt. Aus

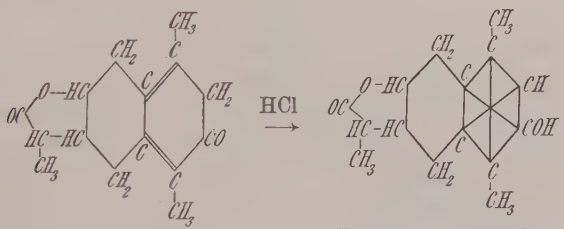
---

[1]) Eine übersichtliche Darstellung dieser Abbauversuche findet sich in: „E. Wedekind, Die Santoningruppe", in der Ahrendschen Samml. chem. und chem.-techn. Vortr.

[2]) Gazz. chim. Ital. 23 II. 469; 25 I, 472; B. 26, 1373; 28, 393.

einer Lösung von Santonin in konzentrierter Salzsäure scheiden sich beim Stehen in der Kälte Kristalle von Desmotroposantonin ab, welches die Ketonreaktionen nicht mehr giebt, dagegen Alkyläther und eine Acetylverbindung bildet. Die zugehörige Oxysäure geht noch leichter als die Santoninsäure in das Lakton über.

Wenn man statt der im Santonin vorhandenen $CO—CH_2$gruppe die Enolform $COH = CH$ annimmt, so wird den experimentellen Ergebnissen Rechnung getragen. Dabei geht der eine hydrierte Kern in einen echten Benzolkern über.



Santonin. Desmotroposantonin.

Diese Umlagerung wird durch Anlagerung und Wiederabspaltung von Salzsäure erklärt[1]) entsprechend dem Schema:

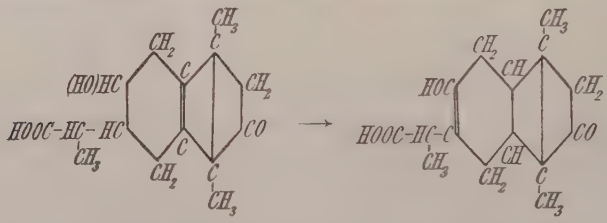
Das Desmotroposantonin liefert bei der Reduktion eine Säure, welche mit der d-santonigen Säure stereoisomer ist (die sogenannte desmotroposantonige Säure) und welche beim Erhitzen mit Kali in Dimethyl-β-Naphtol, Propionsäure und Wasserstoff zerfällt.

Schon vor der Entdeckung des Desmotroposantonins war ein Isomeres der Santoninsäure bekannt, welches durch Kochen von Santonin mit Barytwasser entsteht,

[1]) Das Additionsprodukt ist in reinem Zustand nicht dargestellt, wohl aber ein solches von Desmotroposantonin und Salpetersäure. Atti R. Accad. dei Lincei Roma [5] 5 II, 309 ff.

nämlich die Santonsäure[1]). Genauere Untersuchungen dieses Körpers und seiner zahlreichen Umwandlungsprodukte wurden erst in jüngster Zeit von Francesconi vorgenommen. Diese Körper lassen sich nicht zu den entsprechenden santonigen Säuren reduzieren. Eine Carbonylgruppe ist wie im Santonin vorhanden, was aus der Bildung von Oximen und Hydrazonen hervorgeht[2]).

In andern Punkten zeigt die Santonsäure aber wesentliche Unterschiede von der Santoninsäure. Hierher gehört das Verhalten bei der Oxydation (s. u.). Die Untersuchung der erhaltenen Oxydationsprodukte, sowie die Berücksichtigung der Thatsache, dass durch Einwirkung von Alkalien die Doppelbindung ungesättigter Säuren häufig der Carboxylgruppe genähert wird, haben Francesconi veranlasst, die Umwandlung der Santoninsäure in Santonsäure folgendermassen zu formulieren:



Santoninsäure. Santonsäure.

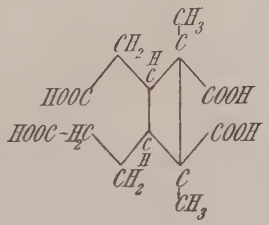
Bei der Oxydation mit kaltem Permanganat in alkalischer Lösung ist es Francesconi[3]) gelungen, zu Säuren zu gelangen, welche noch ringförmige Gebilde darstellen, da sie Permanganat nicht entfärben und kein Brom addieren, und welche von ihrem Entdecker als Tetramethylenderivate angesprochen werden. Zunächst bildet sich eine vierbasische Säure $C_{13}H_{18}O_8$, deren Entstehung in folgender Weise erklärt wird.

[1]) Cannizzaro und Sestini B. 6, 1201 und 1471.

[2]) E. Wedekind, Über die Oximierungsprodukte des Santonsäuremethylesters und der. opt. Verhalten B. 32, 1411.

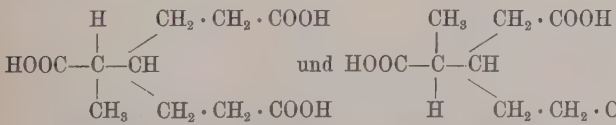
[3]) Gazz. chim. Ital. 29 II, 181 ff.

Die Gruppen —CO—CH_2— und —COH=C— der Santonsäure werden gesprengt und es hinterbleibt die Santorsäure, welche den in der Mitte befindlichen Tetramethylenring enthält.

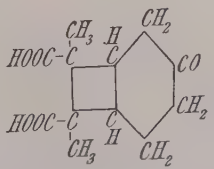


Santorsäure.

Wenn man die Santorsäure mit Natronhydrat auf 250 bis 260° erhitzt, so spaltet sie Essigsäure, Kohlensäure und Wasserstoff ab und geht in die zwei isomeren dreibasischen Santoronsäuren über. Francesconi nimmt an, dass sich dabei der Tetramethylenring an zwei verschiedenen Stellen öffnet und schreibt demnach den Santoronsäuren folgende Formeln zu.



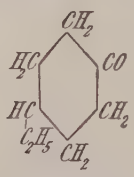
Wird die Natronschmelze der Santorsäure bei 280° ausgeführt, so bildet sich unter abermaliger Kohlensäureabspaltung das Anhydrid der zweibasischen Keto-Santorsäure.



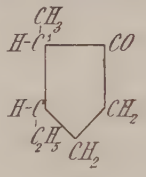
Ketosantorsäure.

Erhitzt man die Alkalischmelze der Santonsäure auf 380 bis 400°, so destilliert ein Keton von pfeffermünz-

artigem Geruch, das Santoron $C_8H_{14}O$, für welches folgende zwei Formeln in Betracht gezogen werden.



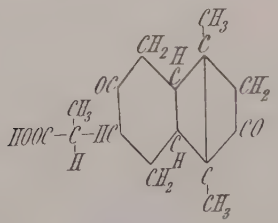
t hylhexamethylenketon.



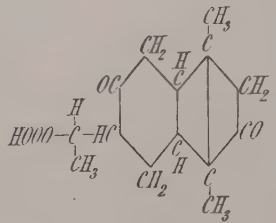
Methyläthylpentamethylenketon.

Bei energischer Einwirkung von Reduktionsmitteln geht das Santoron in den entsprechenden Kohlenwasserstoff, das Santoren über.

Die Santonsäure liefert mit Essigsäureanhydrid ein Monoacetylderivat, das durch alkoholisches Kali rückwärts gespalten wird. Bei Gegenwart von geschmolzenem Natriumacetat entsteht das Diacetylderivat eines neuen Isomeren, der Metasantonsäure. Da Santon- und Metasantonsäure im chemischen Verhalten und in den physikalischen Eigenschaften die grösste Ähnlichkeit zeigen und identische Oxydationsprodukte liefern. so liegt hier wohl Stereoisomerie vor. Francesconi erklärt diese Stereoisomerie in folgender Weise, wobei er die Santonsäure als in der tautomeren Form einer γ-Ketosäure vorliegend annimmt.



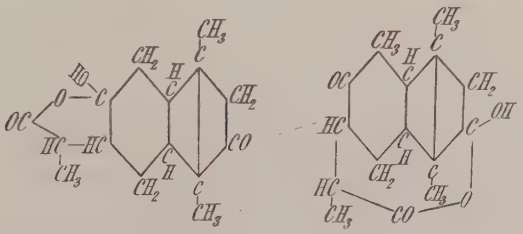
Santonsäure.



Metasantonsäure.

Ausserdem ist noch eine weitere Art der Tautomerie, nämlich zwischen Keto- und Oxylaktonform anzunehmen,

was aus der Unlöslichkeit der Monoacetylderivate und des Diacetylderivats in Soda gefolgert wird, dabei wird auf die Analogie mit gewissen γ- und δ-Ketosäuren der fetten und aromatischen Reihe verwiesen. Die Santonsäure hat eine COgruppe in γ- und eine in λ-Stellung, es werden also noch folgende zwei Formeln in Betracht gezogen:



I

λ-Keto-γ-Oxylakton.

II

γ-Keto-γ-Oxylakton.

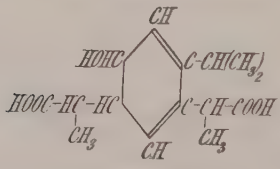
Formel I wird angenommen beim Erwärmen der Santon- und Metasantonsäure mit konzentrierter Schwefelsäure, wobei sich das Lakton (Metasantonin) bildet.

Formel II bei der Einwirkung von Essigsäureanhydrid und Cbloriden des Phosphors. Im letzteren Fall bilden sich Monohalogenderivate, die bezüglich ihrer relativen Beständigkeit gegen Wasser den Chloriden der Ketosäuren (z. B. Chlorvalerolakton) gleichen.

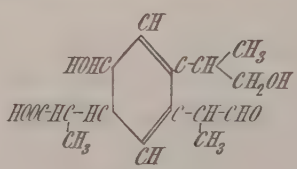
Das Diacetylderivat wird in der Weise erklärt, dass zuerst die Monoacetylverbindung gebildet wird, die noch vorhandene Carbonylgruppe dann unter dem Einfluss des Essigsäureanhydrids in die Enolform übergeht und hierauf die Hydroxylgruppe acetyliert wird.

Von der Santonsäure leitet sich noch eine Reihe von Körpern ab, über deren Konstitution sehr wenig bekannt ist: Santonid, Parasantonid, Parasantonsäure, Isosantonsäure, α- und β-Metasantonin. Für diese Körper können um so weniger Formeln aufgestellt werden, als auch bei der Santonsäure die Konstitutionserforschung nicht als abgeschlossen gelten darf.

Neuerdings wurde auch über die schon lange bekannte Tatsache, dass Santonin unter dem Einfluss des Sonnenlichts eine Veränderung erleidet, einige Klarheit verbreitet. Dieser Einfluss kann sich auf zwei verschiedene Arten geltendmachen. Es kann nämlich ohne Mitwirkung von Wasser Umlagerung in Chromosantonin [1]) eintreten, ein Isomeres, über dessen Konstitution nur Vermutungen vorliegen, oder die Einwirkung des Lichtes gibt zu einer Hydrolyse Veranlassung [2]), und zwar an der Gruppe $CO—CH_2$. Wird diese in Carboxyl und Methyl übergeführt, so entsteht ein Derivat, welches schon lange unter dem Namen Photosantonsäure bekannt ist. Erfolgt dagegen die hydrolytische Umwandlung in der Weise, dass die Gruppen CH_2OH und COH gebildet werden, so entsteht Isophotosantonsäure. Gleichzeitig wurde höchst wahrscheinlich gemacht, dass unter Mitwirkung des Sonnenlichts die Doppelbindungen aus dem dimethylierten Benzolkern in den benachbarten Ring hineinwandern.



Photosantonsäure.



Isophotosantonsäure.

[1]) Gazz. chim. Ital. 32 I, 325.
[2]) Gazz. chim. Ital. 32 I, 281—322.

II. Theoretischer Teil.

I. Azo- und Aminoderivate des Desmotroposantonins und der desmotroposantonigen Säure.

In seinen physiologischen Wirkungen zeigt das Santonin die grösste Ähnlichkeit mit den Alkaloiden. In chemischer Beziehung unterscheidet es sich von diesen dadurch, dass es keinen Stickstoff enthält. Dieses Element sollte deshalb in das Santoninmolekül eingeführt werden, um die dadurch bedingten Änderungen in den physiologischen Eigenschaften festzustellen.

Solche stickstoffhaltige Körper sind nun zwar schon in grösserer Zahl bekannt, nämlich die Oxime und Hydrazone des Santonins und seiner Derivate, welche Karbonylgruppen enthalten [1]). Doch scheint der Stickstoff in dieser Form die Wirkungen nicht wesentlich zu beeinflussen. Santoninamin (erhalten aus dem Oxim) ist ein sehr starkes Gift, wegen seiner Unbeständigkeit eignet es sich nicht zu eingehenden Untersuchungen.

Endlich hat E. Wedekind [2]) stickstoffhaltige Derivate der Santonsäure dargestellt. Diese Körper entstehen durch Einwirkung von zwei Molekülen Diazoniumchlorid auf ein Molekül Santonsäure und enthalten zweimal die Azogruppe. Bei der Reduktion gehen sie in Aminoazokörper über. Die Darstellung beständiger Aminoverbindungen aus diesen Azokörpern ist nicht gelungen.

---

[1]) Santoninoxim wird langsamer resorbiert als Santonin, es erscheint deshalb weniger giftig.

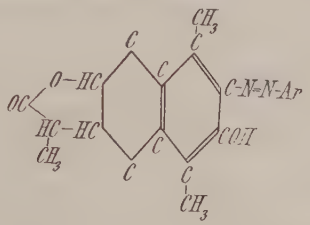
[2]) B 31, 1680.

Ich habe mir deshalb zur Aufgabe gemacht, vom Desmotroposantonin (vgl. Einleitung S. 12) aus solche Aminoderivate herzustellen. Da hier ein Körper mit einem echten Benzolring vorliegt, so lagen die Aussichten günstiger, als bei der Santonsäure. Es war anzunehmen, dass sich dieses Phenol mit Diazoniumchloriden zu Azofarbstoffen verbinden werde. Man könnte allerdings dagegen einwenden, dass nach einer allgemein gültigen Regel ein β-Naphtol und somit auch das Derivat eines solchen, das Desmotroposantonin (oder Dimethyloxytetrahydronaphtolpropionsäurelakton) nur in der benachbarten α-Stellung zur Kupplung befähigt ist[1]). Tatsächlich haben auch Versuche von E. Wedekind[2]) gezeigt, dass das p-Dimethyl-β-Naphtol, welches beim Abbau des Desmotroposantonins erhalten wird (s. Einl. S. 12) mit Diazoniumchloriden nicht reagiert. Indessen ist zu beachten, dass das Desmotroposantonin wie alle Tetrahydronaphtole, nicht als Naphtol, sondern als Phenol reagiert.

In der Tat hat sich ergeben, dass ein Molekül Desmotroposantonin in alkalischer Lösung sich mit einem Molekül Diazoniumchlorid zu Azofarbstoffen verbindet, welche im Gegensatz zu den fettaromatischen Santonsäureazoverbindungen durch hohen Schmelzpunkt und gute Kristallisationsfähigkeit ausgezeichnet sind. Diese Eigenschaften zeigen, dass die Azogruppe mit dem aromatischen Kern verbunden ist, was auch aus der weiter unten zu besprechenden Spaltung bei der Reduktion hervorgeht. Die Bildung dieser Azokörper ist also ein neuer Beweis für das Vorhandensein eines aromatischen Kerns im Desmotroposantonin. Aus der Formel dieses Körpers geht hervor, dass für die Kupplung nur eine einzige Stelle in Betracht kommt, da schon vorher ein fünffach substituierter Benzolkern vorliegt.

[1]) R. Nietzki. Chemie der organ. Farbstoffe. 2. Aufl. S. 47.
[2]) B 31, 1675.

Es ergibt sich somit folgende Formel für die Azoderivate des Desmotroposantonins.

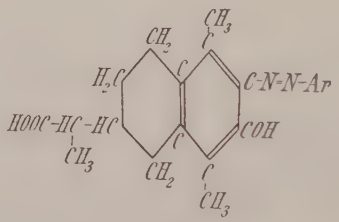


Die Kupplung wurde vorgenommen mit diazotiertem Anilin, p-Toluidin, o-Nitranilin, p-Aminobenzoësäure und Sulfanilsäure. Es bildeten sich mit nahezu quantitativer Ausbeute gelbe bis dunkelrote, in den meisten Lösungsmitteln schwer lösliche Blättchen oder Nadeln.

Bemerkenswert ist, dass diejenigen Azofarbstoffe, welche ausser dem Laktonring des Desmotroposantonins keine Säurereste enthalten, in Alkalicarbonaten unlöslich sind. Sulfanilsäureazodesmotroposantonin und p-Aminobenzoesäureazodesmotroposantonin lösen sich zwar in Soda, aber die gelbe Farbe dieser Lösungen wird auf Zusatz von kaustischen Alkalien intensiv rot, was wohl auf die jetzt erst erfolgende Sprengung des Laktonrings zurückzuführen ist. Dieser ist schon beim Desmotroposantonin viel beständiger als beim Santonin (Einl. S. 12) und quantitative Versuche haben ergeben, dass während Santonin und Santonsäure sich in der berechneten Menge (1 Molekül) Natronlauge zu neutralen Salzen lösen, beim Desmotroposantonin nahezu die Hälfte ungelöst bleibt, obgleich die Flüssigkeit dann noch stark alkalisch reagiert; die Löslichkeit in Soda ist noch geringer. Immerhin scheint bei den Azoderivaten eine weitere Steigerung in der Festigkeit des Lactonrings eingetreten zu sein.

Da die desmotroposantonige Säure dasselbe Phenolhydroxyl enthält, wie das Desmotroposantonin, so wurden die Kupplungsversuche auf diese Säure ausgedehnt, was

auch insofern von Interesse war, als hier freie Säuren mit wasserlöslichen Salzen entstehen mussten. Es entstanden schön kristallisierende Azoverbindungen in quantitativer Ausbeute. Dargestellt wurden die anilinazodesmotroposantonige Säure und die p-toluidinazodesmotroposantonige Säure. Aus denselben Gründen, wie bei den Azodesmotroposantoninen kann nur eine Konstitutionsformel für diese Verbindungen in Betracht kommen, nämlich die folgende:

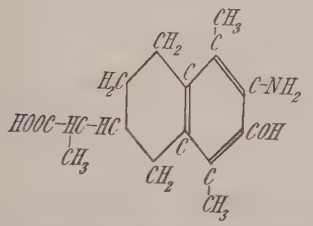


Diese Farbstoffe bilden rote Kristalle, welche etwas niedriger schmelzen, als die aus Desmotroposantonin erhaltenen. Sie lösen sich leichter in Alkalien, da sie den Laktonring nicht mehr enthalten, doch sind sie in Soda immerhin noch ziemlich schwer löslich.

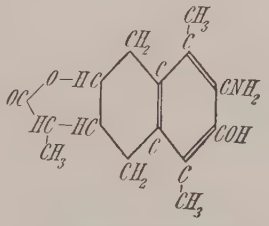
Auch die d-santonige Säure (s. S. 12) wurde auf ihr Verhalten gegen Diazoniumchloride geprüft, mit Rücksicht auf die Eigentümlichkeit, dass sie ein Phenolhydroxyl enthalten soll, trotzdem sie aus der Ketoform des Santonins entsteht. War diese Angabe richtig, so musste sie sich gegen Diazoniumchloride wie desmotroposantonige Säure verhalten. Dies ist tatsächlich der Fall: mit Diazobenzolchlorid entsteht Anilinazosantonige Säure.

Nachdem diese wohlcharakterisierten Azokörper dargestellt waren, wandte ich mich meiner eigentlichen Aufgabe zu, nämlich mit Hilfe derselben amidierte Derivate des Desmotroposantonins darzustellen. Die Azodesmotroposantonine wurden der Reduktion mit Zinnchlorür und Salzsäure unterworfen, wodurch die Azogruppe schon in

der Kälte gespalten wird. Da nun aber durch Zinkstaub und Essigsäure eine Reduktion des Desmotroposantonins zu desmotroposantoniger Säure stattfindet (S. 13), so war zu entscheiden, ob hier gleichzeitig Reduktion der alkoholischen Hydroxylgruppe stattgefunden hatte oder nicht. Mithin kamen für das Reduktionsprodukt folgende zwei Formeln in Betracht:



I. Aminodesmotroposantonige Säure.



II. Aminodesmotroposantonin.

Da sich Formel I von II nur durch einen Mehrgehalt von zwei Wasserstoffatomen unterscheidet, so war durch die Analyse eine sichere Entscheidung nicht möglich, dagegen geht aus der Leichtlöslichkeit des Körpers in kalter Soda hervor, dass in demselben der Laktonring nicht enthalten ist. Es ist somit nur Formel I in Betracht zu ziehen und die Reduktion des Anilinazodesmotroposantonins verläuft nach folgender Gleichung:

$$C_{15}H_{17}O_3N{=}NC_6H_5 + 6H =$$
$$C_{15}H_{19}O_3NH_2 + C_6H_5NH_2$$

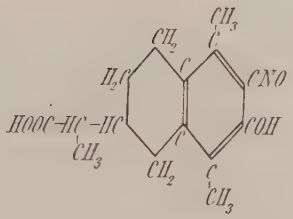
Man erhält zunächst das salzsaure Salz der Aminosäure, das in Wasser ziemlich schwer löslich ist. Es dreht den polarisierten Lichtstrahl nach rechts. Demnach liegt eine d-aminodesmotroposantonige Säure vor. In der Mutterlauge bleibt das salzsaure Anilin, welches durch die Chlorkalkreaktion nachgewiesen wurde. Die freie Aminosäure erhält man aus dem salzsauren Salz durch Natriumacetatlösung. Wie alle o-Aminophenole färbt sie sich an der Luft in feuchtem Zustand leicht dunkel.

Die Stellung der Aminogruppe bedarf keines Beweises, denn durch den Abbau des Desmotroposantonins zu p-Dimethylnaphtol ist diejenige aller andern Gruppen und damit auch der Aminogruppe festgestellt. Trotzdem wäre es wünschenswert gewesen, das Reduktionsprodukt als o-Aminophenol zu charakterisieren. Zu diesem Zweck wurden verschiedene Versuche unternommen, die jedoch resultatlos blieben. Essigsäureanhydrid sollte eine Ringschliessung analog der von Ladenburg[1]) beim o-Aminophenol beobachteten herbeiführen. Es resultierte ein amorpher Körper von niedrigem Schmelzpunkt. Durch Einwirkung von Benzoylchlorid nach Schotten-Baumann entstand ebenfalls ein amorphes Produkt. Endlich wurde mit Pikrylchlorid die Kondensation zu einem Phenoxazinderivat versucht. Es bildete sich ein tiefrot gefärbter, ziemlich hoch schmelzender Körper, der nicht gereinigt werden konnte.

Auch gegen salpetrige Säure verhält sich die d-aminodesmotroposantonige Säure anders, als zu erwarten war. Diazotiert man in saurer Lösung, so erzeugt die salpetrige Säure zunächst eine dunkelviolette Färbung, nach deren Verschwinden sich unter schwacher Gasentwicklung ein gelber Niederschlag bemerklich macht. Die Diazolösung färbt alkalische Phenollösung dunkelrot, ein Beweis, dass Diazotierung wenigstens teilweise stattgefunden hatte. Die Untersuchung des gelben Niederschlags ergab, dass demselben die Formel $C_{15}H_{19}O_4N$ zukommt. Die salpetrige Säure hat demnach oxydierend gewirkt, was sich durch die leichte Oxydierbarkeit des o-Aminophenols erklärt. Aminodesmotroposantonige Säure reduziert nämlich auch Fehlingsche Lösung. Vielleicht ist durch diese Oxydationswirkung ein Nitrosokörper folgender Zusammensetzung gebildet worden:

---

[1]) B. 9, 1524



Es wäre allerdings anzunehmen, dass ein derartiger Körper auch in der tautomeren Form eines o-Chinonoxims reagieren könnte durch Übergang der Gruppe C — (NO) = C — (OH) in die Form C = NOH — C = O analog dem Naphtochinonoxim. Dann müsste beim Kochen mit Salzsäure Hydroxylamin abgespalten werden. Dies ist jedoch, wie ein Versuch zeigte, nicht der Fall.

Jetzt wurden auch die azodesmotroposantonigen Säuren der Reduktion unterworfen, in der Erwartung, dass dabei dieselbe Aminosäure entstehen würde, wie aus den Aminodesmotroposantoninen. Es entsteht eine aminodesmotroposantonige Säure, welche der eben beschriebenen zwar ähnlich, jedoch nicht mit derselben identisch ist, die nunmehr erhaltene Säure schmilzt etwas niederer und dreht den polarisierten Lichtstrahl nach links.

Dieses Resultat hätte bezüglich der Auffassung der zuerst erhaltenen Aminosäure leicht zur Täuschung Veranlassung geben können, dass diese sich vom Desmotroposantonin ableite und dadurch der Unterschied der beiden Körper bedingt sei, wenn nicht durch die Leichtlöslichkeit beider Substanzen in kalter Soda die Existenz eines Laktonrings ausgeschlossen wäre. Aminodesmotroposantonine sind demnach auf diesem Weg nicht zugänglich, da durch die Einwirkung des Reduktionsmittels die alkoholische Hydroxylgruppe durch Wasserstoff ersetzt wird, unter Öffnung des Laktonrings.

Das Reduktionsmittel wirkt hier nicht nur chemisch, sondern auch energetisch, d. h. es bewirkt eine intramole-

kulare Verschiebung der Radikale, eine Erscheinung, die in der Santonsäuregruppe ebenfalls beobachtet wurde[1]). Wäre dies nicht der Fall, so müssten beide Aminosäuren identisch sein.

Durch Reduktion der d-santonigen Säure wurde ganz analog das salzsaure Salz der aminosantonigen Säure erhalten.

Von diesen Aminosäuren wurde bis jetzt die d-aminodesmotroposantonige Säure in Form des salzsauren Salzes auf ihre physiologische Wirkung untersucht. Schon seit längerer Zeit ist bekannt, dass santonige Säure ein ziemlich starkes Gift ist und vorwiegend narkotisch wirkt[2]), es ist deshalb sehr auffallend, dass diese Untersuchung, welche Herr Professor Dr. Kobert vorzunehmen die Güte hatte, die vollständige Ungiftigkeit der d-aminodesmotroposantonigen Säure ergab. Auf einen Hund waren Dosen bis zu ½ g ohne jede Wirkung.

2. Zur Konstitution der Santonsäure.

In der Einleitung wurde bereits betont, dass die Konstitutionsformel gerade der Santonsäure noch manche Unklarheiten enthält, die auch durch den von Francesconi erreichten Abbau nicht beseitigt wurden (S. 14 ff.). Berücksichtigt man ferner, dass Santonsäure mit Diazoniumsalzen reagiert (s. S. 19) und in dieser Beziehung dem Desmotroposantonin nähersteht, als dem Santonin, so wird man sich die Frage vorlegen müssen, in welcher Weise die Konstitution der Santonsäure diese Eigentümlichkeit begründet. Da diese Azosantonsäurederivate jedoch den Charakter von fettaromatischen Verbindungen

[1]) E. Wedekind. Über die Oximierungsprodukte des Santonsäuremethylesters und deren optisches Verhalten. B 32, 1411.

[2]) Lo sperimentale 1887 Luglio S. 35 und Arch. per le sc. med. 11, 1887 S. 255.

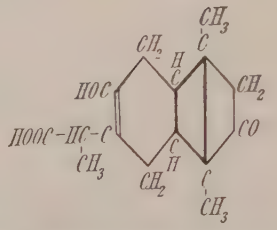
haben, so lag der Gedanke nahe, die Santonsäure ihrerseits durch Behandlung mit konzentrierter Salzsäure in eine Enolform umzuwandeln und, falls eine solche erhältlich, mit dieser Kupplungsversuche anzustellen. Francesconi[1]) giebt an, Santonsäure werde durch Salzsäure nicht umgelagert und begründet damit zum Teil seine Santonsäureformel. Ich habe aber trotzdem Versuche in dieser Richtung ausgeführt und gefunden, dass die Umlagerung zwar viel langsamer als beim Santonin, aber immer in messbarer Weise stattfindet. Es wird aber nicht ein neues Produkt gebildet, etwa die Enolform der Santonsäure, sondern das gewöhnliche Desmotroposantonin, wie es aus Santonin unter den gleichen Bedingungen entsteht. Man wird dadurch zu der Annahme geführt, dass die Santonsäure zuerst — wenn auch nur unvollständig — in Santonin zurückverwandelt und dieses dann in der gewöhnlichen Weise enolisiert wird.

Hatte schon diese Beobachtung Zweifel über die Zulässigkeit der gebräuchlichen Santonsäureformel aufkommen lassen, so wurden diese noch verstärkt durch das Resultat einer Untersuchung über den Einfluss von überschüssigem Hydroxylamin auf das Santonin. Die Diketoformel der Santonsäure (s. S. 16) wird nämlich mit der Fähigkeit zur Bildung eines Dioxims begründet, eine Eigenschaft, von der nicht bekannt war, ob sie der Santonsäure allein und nicht auch dem Santonin zukommt. Es ergab sich, dass bei Anwendung eines sehr grossen Überschusses von Hydroxylamin — auch zur Bildung des Santonsäuredioxims ist übrigens ein solcher erforderlich — ein Körper entsteht, welcher zwei Atome Stickstoff enthält und dem Dioxim der Santonsäure sehr ähnlich ist, z. B. darin, dass er sich durch Salzsäure nicht in Santonin zurückverwandeln lässt.

Infolge dieser Ergebnisse bin ich der Frage näher getreten, ob die Annahme einer Parabindung und eines

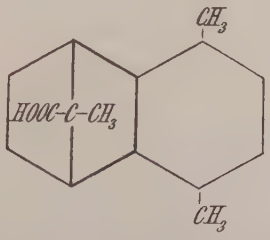
[1]) Gazz. chim. Ital. 29 II, 220.

Tetramethylenrings innerhalb der Santonsäureformel berechtigt ist.

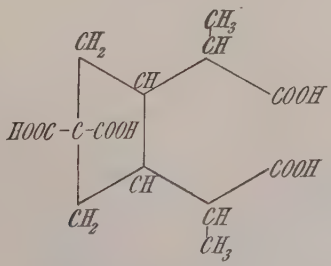


Trotz der Seltenheit der Tetramethylenringe glaubt Francesconi in seinen Oxydationsprodukten der Santonsäure (S. 14 ff.) einen solchen annehmen zu müssen, er bringt aber keinen Beweis für die Existenz desselben. Eine Parabindung erscheint ebenfalls nicht wahrscheinlich, man hat diese Formulierung ja neuerdings in vielen Fällen aufgegeben, wo man früher davon Gebrauch machte (z. B. in der Kampherformel). Mit diesem Tetramethylenring stehen und fallen die Konstitutionsformeln, welche für die einfachsten Abbauprodukte, das Santoron und das Santoren (S. 16) aufgestellt worden sind. Francesconi hat zwar eine Entscheidung über die Richtigkeit seiner Anschauungen durch synthetische Versuche in Aussicht gestellt, aber seit nunmehr drei Jahren nichts darauf bezügliches publiziert. Ich habe deshalb die Möglichkeit ins Auge gefasst, dass die vielen Analogien, welche zweifellos zwischen den Körpern der Santonin- und der Kampherreihe bestehen, vielleicht auch darin ihren Ausdruck finden, dass in gewissen Santoninabkömmlingen, z. B. in der Santonsäure, die charakteristische Oxydationsprodukte gibt, ein Brücken-Kohlenstoffatom, ähnlich wie in der Bredtschen Kampherformel vorkommt. Dadurch würde der von Francesconi angenommene Tetramethylenring in Wegfall kommen, dagegen wäre dann ein Pentamethylenring anzunehmen. Beweise hierfür könnten natürlich nur auf synthetischem Weg erbracht werden. Wenn auch an

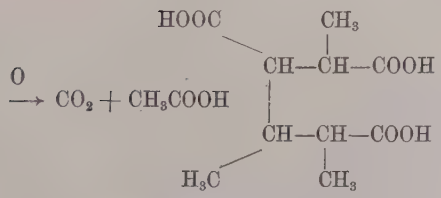
eine Synthese der Santorsäure kaum zu denken ist, so wäre doch eine solche des Santoron oder der Santoronsäure nicht ausgeschlossen, mit deren Hilfe sich dann die Konstitution der Santor- und Santonsäure deuten liesse. Nimmt man bei letzterer einen Pentamethylenring an, was man schematisch etwa in folgender Weise zum Ausdruck bringen könnte,



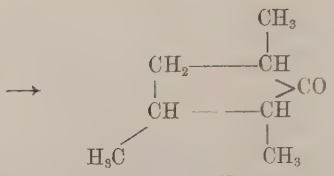
so werden die Oxydationsprodukte folgende Formulierung erhalten:



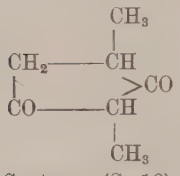
Santorsäure (Einl. S. 15).



Santoronsäure (Einl. S. 15).



Santoron (S. 16).



Santoron (S. 16).

Man ersieht aus dieser rein hypothetischen Ableitung, dass die einfachsten Körper (Santoron und Santoren), welche der Identifizierung durch Synthese am ehesten zugänglich sind, hier eine wesentlich andere Formulierung erhalten, als nach Francesconi. Das Santoron erscheint als Trimethylpentamethylenketon, das Santoron als Trimethylpentamethylen. Diese Körper sind nicht bekannt. Gelänge es, das Santoron, oder auch die Santoronsäure (Trimethylcarboxyladipinsäure) synthetisch darzustellen, so würde dadurch die oben abgeleitete Formulierung für die Santonsäure an Wahrscheinlichkeit gewinnen. Beide Wege wurden versucht, leider bisher ohne Erfolg, da die angewandten Methoden versagten.

Die Darstellung von Santoronsäure versuchte ich nach zwei Methoden. Zuerst durch Umsetzung von αβ-Dibrombuttersäureester mit α-Natriumcyanpropionsäureester (zwei Moleküle), wobei aber die erwartete Reaktion nicht eintrat; hierauf aus Natriummethylmalonsäureester und Dibrombuttersäureester, hier scheint sich der erwartete Pentacarbonsäureester in sehr geringer Menge gebildet zu haben, doch gelang es nicht, durch Verseifung ein festes Produkt zu erhalten.

Zwecks Synthese von Santoron wurde zuerst Natriumcyanpropionsäureester, hierauf Natriummethylmalonsäureester mit Propylenbromid umzusetzen versucht, beides ohne Erfolg. Nunmehr wurde Allyljodid und α-Cyanpropionsäureester verwendet. Es bildete sich Allylcyanpropionsäureester. An diesen sollte Bromwasserstoff addiert und das Additionsprodukt nochmals mit Natriumcyanpropionsäureester umgesetzt werden. Die Addition von Bromwasserstoff fand jedoch nicht in der erwarteten Weise statt.

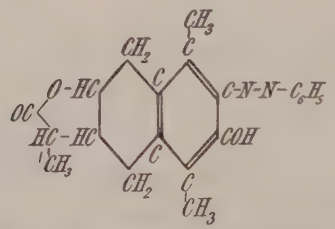
Übrigens ist durch die in der Einleitung erwähnte (S. 18), neuerdings von Francesconi ausgeführte, Konstitutionsaufklärung der Photo- und Isophotosantonsäure der Parabindungsformel der Boden entzogen worden. Die zweifellose Konstitution der Photosantonsäure, welche aus dem Santonin durch äusserst gelinde Reaktion entsteht, zeigt, dass in diesem keine Parabindung vorhanden ist. Da somit der prinzipielle Unterschied zwischen Santonin und Santonsäure noch grösser wird, so gewinnt dadurch die Anschauung sehr an Wahrscheinlichkeit, dass die Umwandlung von Santonin in Santonsäure ein sehr komplizierter Prozess ist, welcher nicht allein durch Verschiebung einer Doppelbindung erklärt werden kann. Man wird zu der Annahme gedrängt, dass unter dem Einfluss der siedenden Barytlauge ein neues Ringgebilde entsteht.

Das Misslingen der bisherigen synthetischen Versuche dürfte wohl auf sterische Hinderung der Reaktion zurückzuführen sein, doch ist Aussicht vorhanden, durch Verwendung von Natriummalonsäureester (an Stelle des Natriummethylmalonsäureesters) und nachträgliche Methylierung des entstandenen Produkts zum Ziel zu gelangen.

III. Experimenteller Teil.

Anilinazodesmotroposantonin.

(Benzolazodimethyloxytetrahydronaphtolpropionsäurelakton.)



Das zu den Kupplungsversuchen erforderliche Desmotroposantonin wurde nach den Angaben von Andreocci dargestellt. Durch Einleiten von gasförmigem Chlorwasserstoff in die salzsaure Santoninlösung gelang es, die Umwandlung wesentlich zu beschleunigen. Nach dem Auswaschen mit Salzsäure wurde das Desmotroposantonin einmal aus Alkohol umkristallisiert.

37 g Desmotroposantonin werden in Natronlauge gelöst und in der Kälte mit einer Diazolösung versetzt, welche aus 14 g Anilin, 11 g Natriumnitrit und etwa 40 g konzentrierter Salzsäure hergestellt worden war. Die tiefrote Lösung wird mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und der dabei gebildete Niederschlag, nachdem er mit Wasser gewaschen und getrocknet worden ist, mit Alkohol ausgekocht, um leicht lösliche Verunreinigungen zu entfernen. Hierauf wird derselbe durch wiederholtes Umkristallisieren aus Benzol gereinigt.

Anilinazodesmotroposantonin bildet sehr lange, verfilzte gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 260°[1]), sehr schwer löslich in Alkohol, Aceton und Äther, leichter in Benzol und Eisessig. In Chloroform ist es ziemlich leicht löslich. Der Körper ist unlöslich in Soda-, schwer löslich in Natronhydratlösung.

Analyse:

1. 0,1644 g Substanz gaben 0,4290 g CO_2 und 0,0895 g H_2O
2. 0,1221 g Substanz gaben 0,3210 g CO_2 und 0,0704 g H_2O

0,1504 g Substanz gaben 11,4 cm^3 N (21° 728 mm)

Berechnet für $C_{21}H_{22}O_3N_2$			
Prozente	C 71,95	H 6,33	N 8,02
Gefunden 1. . .	71,83	6,05	8,25
2. . .	71,70	6,41	

p-Toluidinazodesmotroposantonin.

Die Darstellung dieses und der im folgenden beschriebenen Azokörper erfolgt genau in der beim Anilinazodesmotroposantonin beschriebenen Weise. Der Körper wurde aus Alkohol in hellroten Kristallen vom Schmelzpunkt 275° erhalten, er ist in Alkohol und Benzol schwer, in Chloroform ziemlich leicht löslich.

Analyse:

0,2616 g Substanz gaben 0,6940 g CO_2 und 0,1547 g H_2O
0,1637 g „ „ 11,4 cm^3 N (16° 737 mm)

Berechnet für $C_{22}H_{24}O_3N_2$			
Prozente	C 72,47	H 6,64	N 7,71
Gefunden	72,35	6,57	7,98

[1]) Andreocci giebt an, dass der Schmelzpunkt des Desmotroposantonins etwas von der Dauer des Erhitzens abhängt. Dies ist auch bei diesen Derivaten der Fall. Erhitzt man sehr langsam, so schmelzen die Azodesmotroposantonine etwas niedriger.

o-Nitranilinazodesmotroposantonin.

Die Darstellung erfolgte in der gewöhnlichen Weise (S. 32). Der Körper wurde aus Benzol in dunkelroten Nadeln erhalten, welche bei 275° unter teilweiser Zersetzung schmelzen. Derselbe ist schwer löslich in allen Lösungsmitteln und auch in Alkalien.

Stickstoffbestimmung:

0,1899 g Substanz gaben 17,4 cm^3 N (19° 744 mm)

Berechnet für $C_{21}H_{21}O_5N_3$

Prozente N 10,49

Gefunden . . . 10,66

p-Aminobenzoesäureazodesmotroposantonin.

Darstellung wie beim Anilinazodesmotroposantonin. Der Körper wurde aus Alkohol in hellroten Kristallen erhalten, er ist sehr schwer löslich in Benzol, schwer löslich in Alkohol und Chloroform. In Sodalösung löst er sich langsam mit gelber Farbe, die auf Zusatz von Alkalien in rot umschlägt. Zersetzungspunkt 260°.

Stickstoffbestimmung:

0,1876 g Substanz gaben 11,2 cm^3 N (24° 745 mm)

Berechnet für $C_{22}H_{22}O_5N_2$

Prozente N 7,12

Gefunden . . . 6,88

Sulfanilsäureazodesmotroposantonin.

10 g trockene Sulfanilsäure und 3,5 g entwässerte Soda werden in Wasser gelöst und dazu eine Lösung von 4,2 g Natriumnitrit gegeben. Hiezu fügt man unter Kühlung so viel verdünnte Salzsäure, als 2,5 g reinem Chlorwasserstoff entspricht. Mit dieser Diazolösung wird eine Lösung von 14,8 g Desmotroposantonin in überschüssiger Natronlauge versetzt. Die dunkelrote Lösung wird angesäuert und der abgeschiedene Farbstoff aus absolutem

Alkohol umkristallisiert. Beim Stehen der kaltgesättigten Lösung scheidet er sich in glänzendroten Blättchen (aus der heissen Lösung dagegen flockig) ab. Er ist in Äther, Benzol, Chloroform schwer, in Eisessig dagegen leicht löslich. Schmelzungspunkt 269°. Die gelbrote Sodalösung wird durch fixe Alkalien dunkelviolett gefärbt.

Stickstoffbestimmung:

0,2404 g Substanz gaben 12,4 cm³ N (17° 734 mm)

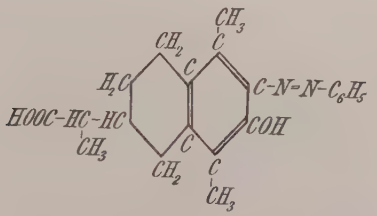
Berechnet für $C_{21}H_{24}O_7N_2S$

Prozente N 6,26

Gefunden . . . 5,94

Anilinazodesmotroposantonige Säure.

(Benzolazodimethyltetrahydronaphtolpropionsäure).



2,5 g desmotroposantonige Säure [1]) werden in Sodalösung gelöst und langsam in der Kälte mit einer Diazolösung aus 1,0 g Anilin, 0,9 g Natriumnitrit und etwa 4 g Salzsäure versetzt. Die rote Lösung wird angesäuert und der dabei gebildete Niederschlag aus Alkohol umkristallisiert. Derselbe bildet glänzendrote Blättchen, welche bei 218° unzersetzt schmelzen. Er ist ziemlich schwer löslich in Soda, wobei sich ein wasserlösliches Natriumsalz bildet, dasselbe wurde durch Aussalzen gewonnen. Der

[1]) Dargestellt durch mehrtägiges Kochen einer Lösung von 10 g Desmotroposantonin in 450 g 72 %iger Essigsäure mit einem Überschuss von Zinkstaub, Lösen des erhaltenen Produkts in Soda (zur Trennung von unverändertem Desmotroposantonin) und Fällen mit Säuren. Gazz. chim. Ital. 23 II, 476.

Körper löst sich ziemlich leicht in Benzol, Äther und Eisessig, schwerer in Alkohol und Ligroin.

Analyse:

0,1429 g Substanz gaben 0,3741 g CO_2 und 0,0894 g H_2O
0,2035 g „ „ 14,8 cm³ N (17° 740 mm)

Berechnet für $C_{21}H_{21}O_3N_2$

	C	H	N
Prozente	71,54	6,86	7,97
Gefunden .	71,40	7,00	8,36

p-Toluidinazodesmotroposantonige Säure.

Die Darstellung erfolgt genau wie die des vorher beschriebenen Körpers. Man erhält aus Alkohol glänzendrote Blättchen vom Schmelzpunkt 214°, welche in Soda ziemlich schwer löslich sind.

Stickstoffbestimmung:

0,1880 g Substanz gaben 12,3 cm³ N (17° 739 mm)

Berechnet für $C_{21}H_{25}O_3N_2$

	N
Prozente	7,67
Gefunden . . .	7,49

Anilinazosantonige Säure.

Die santonige Säure wurde durch Reduktion von Santonin mit Zinnchlorür und Salzsäure in der Kälte[1]) dargestellt. Den Azofarbstoff erhält man daraus in der gewöhnlichen Weise. Derselbe bildet nach dem Umkristallisieren aus Alkohol dicke rote Nädelchen vom Schmelzpunkt 250°, ziemlich schwer löslich in Alkohol, Äther und Eisessig, schwer löslich in Natriumcarbonatlösung.

Stickstoffbestimmung:

0,1526 g Substanz gaben 11,0 cm³ N (16° 739 mm)

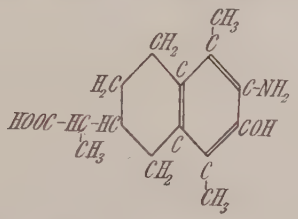
Berechnet für $C_{21}H_{24}O_3N$

	N
Prozente	7,97
Gefunden . . .	8,29

[1]) Atti R. Accad. dei Lincei. Roma 4 I, 431 ff.

d-Aminodesmotroposantonige Säure.

(Aminodimethyltetrahydronaphtolpropionsäure).



10 g Amilinazodesmotroposantonin werden in 200 g Eisessig suspendiert und mit etwa 20 g Zinnchlorür und 50 g konzentrierter Salzsäure versetzt. Bei langem Stehen tritt schon in der Kälte Entfärbung ein, die Reduktion wird jedoch besser durch Erwärmen auf dem Wasserbad zu Ende geführt. Die Lösung wird hierauf auf dem Wasserbad eingeengt zwecks Entfernung überschüssiger Säure, hierauf stark verdünnt, mit Schwefelwasserstoff entzinnt und filtriert. Beim Eindampfen scheidet sich das salzsaure Salz der Aminosäure in glänzenden weissen Tafeln ab[1]), die durch Umkristallisieren aus salzsäurehaltigem Wasser gereinigt werden. Die Ausbeute beträgt etwa 90 % der Theorie.

Analyse:

1. 0,1516 g Substanz gaben 0,3346 g CO_2
   und 0,0970 g H_2O
2. 0,1239 g Substanz gaben 0,2727 g CO_2
   und 0,0799 g H_2O
   0,2450 g Substanz gaben 10,5 cm^3 N
   (18^0 732 mm)
   0,3820 g Substanz gaben 0,1880 g AgCl

[1]) In der Mutterlauge befindet sich neben Anilin noch eine geringe Menge Aminosäure, die durch Natriumacetatlösung abgeschieden werden kann.

Berechnet für $C_{15}H_{22}O_3NCl$

Prozente	C 60,05	H 7,40	N 4,69	Cl 11,83
Gefunden 1.	60,20	7,15	4,84	12,16
2.	59,99	7,26		

Zur Bestimmung des optischen Verhaltens wurden 0,257 g in 50 cm^3 absolutem Alkohol gelöst. Es ergab sich:

$$[\alpha]_D^{19^0} = +140{,}2$$

Die freie d-Aminodesmotroposantonige Säure wurde durch Eingiessen einer Lösung des salzsauren Salzes in Natriumacetatlösung erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bildet sie farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 206°.

Die Aminosäure ist in Wasser sehr schwer, in Alkohol und Äther leicht löslich. Aus Fehlingscher Lösung scheidet sie in der Kälte langsam, bei gelindem Erwärmen rasch, rotes Kupferoxydul ab.

Stickstoffbestimmung:

0,2698 g gaben 14,0 cm^3 N (24° 736 mm)

Berechnet für $C_{15}H_{21}O_3N$

Prozente N 5,33

Gefunden . . . 5,70

Einwirkung von Essigsäureanhydrid, Benzoylchlorid und Pikrylchlorid auf d-Aminodesmotroposantonige Säure.

1. Essigsäureanhydrid. — 1,3 g der Aminosäure wurden mit 1,0 g Essigsäureanhydrid versetzt, wobei Wärmeentwicklung stattfand. Das Ganze wurde mit etwas geschmolzenem Natriumacetat drei Stunden auf 130° erhitzt. Hierauf wurde Wasser zugegeben. Es hatte sich ein in den meisten Lösungsmitteln sehr leicht löslicher Niederschlag gebildet, dessen Zersetzungspunkt schon bei etwa 100° liegt.

2. Benzoylchlorid. — 2,5 g Aminosäure wurden in überschüssiger Kalilauge gelöst und dazu 2,8 g (ent-

sprechend zwei Molekülen) Benzoylchlorid gegeben. Dann wurde eine halbe Stunde auf dem Wasserbad erwärmt, ohne dass das Eintreten einer Reaktion bemerkt werden konnte. Beim Ansäuren mit verdünnter Essigsäure schied sich ein brauner schmieriger, an der Luft zerfliessender Niederschlag ab.

3. Pikrylchlorid. — 2,6 g Aminosäure und 2,0 g Pikrylchlorid wurden in Alkohol gelöst und dann mit Natronhydrat erwärmt und hierauf angesäuert, es fiel ein dunkelroter amorpher Niederschlag aus, welcher nicht gereinigt werden konnte.

Verhalten der d-Aminodesmotroposantonigen Säure gegen salpetrige Säure.

3 g salzsaure Aminosäure wurden in Wasser gelöst und mit überschüssiger Salzsäure versetzt. Dann wurde allmählich unter sorgfältiger Kühlung mit Eis eine wässrige Lösung von 0,7 g Natriumnitrit hinzugefügt. Der sich dabei bildende gelbe Niederschlag kann durch Filtrieren oder Ausäthern entfernt werden. Nach der Reinigung aus Äther-Ligroin schmilzt er unter Zersetzung bei 170°. Die Analyse führte zu der empirischen Formel $C_{15}H_{19}O_4N$

Analyse:

0,1466 g Substanz gaben 0,3695 g CO_2 und 0,0972 g H_2O
1. 0,2576 g Substanz gaben 10,0 cm^3 N (20° 745 mm)
2. 0,1824 g „ „ 8,3 cm^3 N (15° 755 mm)

Berechnet für $C_{15}H_{19}O_4N$			
Prozente	C 68,92	H 7,33	N 5,37
Gefunden . .	68,72	7,42	1. 5,62
			2. 5,42

I. Aminodesmotroposantonige Säure.

Die Darstellung erfolgt aus Anilinazodesmotroposantoniger Säure, unter denselben Bedingungen, unter

denen auch die d-aminodesmotroposantonige Säure dargestellt wird (S. 37). Während demnach das rechtsdrehende Desmotroposantonin auch zu einer rechtsdrehenden aminodesmotroposantonigen Säure führt, giebt die linksdrehende aminodesmotroposantonige Säure auch ein linksdrehendes amidiertes Produkt.

Das salzsaure Salz der Aminosäure bildet perlmutterglänzende weisse Blättchen vom Zersetzungspunkt 270°, in Wasser und Alkohol ziemlich leicht löslich. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren aus Wasser.

Analyse:

0,1354 g Substanz gaben 0,2965 g CO_2 und 0,0893 g H_2O
0,2696 g „ „ 11,6 cm³ N (19° 735 mm)

Berechnet für $C_{15}H_{22}O_3NCl$

	C	H	N
Prozente	60,05	7,40	4,69
Gefunden .	59,72	7,33	4,86

Zur Bestimmung des optischen Drehungsvermögens wurden

1. . . . 0,142 g
2. . . . 0,366 g

des Salzes in je 50 cm³ abs. Alkohol gelöst. Es ergab sich $[\alpha]_D^{18^0} = \begin{matrix}1.\ -51{,}29\\2.\ -51{,}23\end{matrix}\Big\} -51{,}3.$

Aus dem salzsauren Salz wurde mittels Natriumacetatlösung die freie Aminosäure erhalten und durch Umkristallisieren aus Alkohol gereinigt. Dieselbe bildet weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 194°. Sie reduziert Fehlingsche Lösung unter Abscheidung von rotem Kupferoxydul.

Stickstoffbestimmung:

0,2158 g Substanz gaben 10,8 cm³ N (21° 733 mm)

Berechnet für $C_{15}H_{21}O_3N$

	N
Prozente	5,33
Gefunden . . .	5,59

Aminosantonige Säure.

Das salzsaure Salz bildet sich durch Reduktion der anilinazosantonigen Säure mit Zinnchlorür und Salzsäure. Die Darstellung ist dieselbe, wie bei den beiden schon beschriebenen Aminosäuren. Das salzsaure Salz bildet weisse Blättchen, die sich bei 265° zersetzen. Ziemlich leichtlöslich in Wasser und Alkohol.

Chlorbestimmung:

0,2196 g Substanz gaben 0,1078 g AgCl

Berechnet für $C_{15}H_{22}O_3NCl$

Prozente Cl 11,83

Gefunden . . . 12,13

Umlagerung der Santonsäure durch Salzsäure.

10 g reine Santonsäure[1]) vom Schmelzpunkt 161—163° wurden in 300 cm³ konzentrierter Salzsäure gelöst und auf dem Wasserbad während drei Stunden auf etwa 60° erwärmt. Der gebildete Niederschlag wurde mit Salzsäure gewaschen und nach dem Trocknen aus Alkohol umkristallisiert. Es resultierten 2,8 g Desmotroposantonin. Schmelzpunkt 259—260°.

Analyse:

0,1992 g Substanz gaben 0,4980 g CO_2 und 0,1313 g H_2O

Berechnet . . für $C_{15}H_{18}O_3$

Prozente C 73,25 H 7,32

Gefunden . . 73,05 7,32

Das Desmotroposantonin wurde ausserdem durch Überführung in Anilinazodesmotroposantonin vom Schmelzpunkt 260° indentifiziert.

30 g Santonsäure wurden in 300 cm³ konzentrierter Salzsäure gelöst und im Dunkeln während zwei Monaten

[1]) Schon Spuren von Santonin geben mit alkoholischem Kali Rotfärbung. Bei den zu diesen Versuchen benützten Präparaten blieb diese Reaktion aus, dieselben waren demnach frei von Santonin.

aufbewahrt. Es hatten sich in dieser Zeit 5,3 g Desmotroposantonin gebildet. Die Kristalle zeigten nach dem Waschen mit Salzsäure, Trocknen und Umkristallisieren aus Alkohol den Schmelzpunkt 260°.

Einwirkung von überschüssigem Hydroxylamin auf Santoninsäure.

Die Versuchsanordnung war dieselbe, wie sie Francesconi[1]) für die Darstellung des Santonsäuredioxims angiebt.

20 g Santonin wurden in der berechneten Menge Kalihydrat gelöst und 140 g salzsaures Hydroxylamin in kleinen Portionen immer zugleich mit der äquivalenten Menge Kalihydrat allmählich innerhalb 4 Tagen hinzugefügt. Dabei wurde das Gemisch fortwährend auf dem Wasserbad erwärmt. Hierauf wurde vorsichtig Salzsäure zugegeben bis zur schwachsauren Reaktion, filtriert und mit Wasser gewaschen. Der erhaltene Körper wurde gereinigt durch Lösen in heissem Wasser, beim Erkalten der Lösung fällt er als weisses Pulver aus. Eine harzige Masse bleibt als unlöslicher Rückstand, bei einer Wiederholung des Versuchs fanden sich im Rückstand auch geringe Mengen von Monoxim. Die Analysenresultate stimmten bei Proben, welche aus verschiedenen Darstellungen herrührten, nicht ganz überein, ergeben aber doch mit Sicherheit, dass ein Molekül mit zwei Stickstoffatomen vorliegt. Der Körper schmilzt unter Zersetzung bei 92 bis 96°, ist schwer löslich in Ligroin, leicht in Alkohol und Äther.

Analyse:

1. 0,2076 g Substanz gaben 0,4065 g CO_2
und 0,1634 g H_2O

0,1525 g Substanz gaben 13,2 cm^3 N (23° 734 mm)

[1]) Gazz. chim. Ital. 29 II, 227.

2. 0,1493 g Substanz gaben 12,2 cm^3 N (18° 731 mm)
0,2627 g Substanz gaben 0,5400 g CO_2
und 0,1806 g H_2O

Gefunden Prozente .	C 54,65	H 8,74	N 9,42
	56,75	7,64	9,21.

Für ein Santonindioxim von der Zusammensetzung $C_{15}H_{22}N_2O_4$ wäre verlangt:

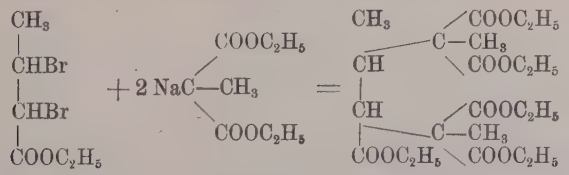
Prozente . .	C 61,22	H 7,48	N 9,52

Beim Erwärmen mit verdünnten Säuren geht der Körper in harzige, stickstoffhaltige Produkte über.

Versuche zur Synthese von Santoronsäure und Santoron.

10 g α-Cyanpropionsäureester[1]) wurden mit der gleichen Menge absol. Alkohol und hierauf mit einer 10 %igen Lösung von einem Molekül Natriumalkoholat versetzt. Dann wurden 14 g αβ-Dibrombuttersäureester[2]) allmählich in kleinen Portionen zugegeben, bis zur neutralen Reaktion mehrere Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, mit Wasser aufgenommen, das Produkt im Scheidetrichter getrennt und der Wasserdampfdestillation unterworfen, um unverändertes Ausgangsmaterial zu entfernen. Fast die ganze Menge des öligen Produkts ging über und es blieben nur geringe Mengen eines festen Körpers, der jedoch nicht gereinigt werden konnte.

Hierauf wurde versucht, zwischen Methylmalonsäureester und αβ-Dibrombuttersäureester eine Umsetzung im Sinn folgender Gleichung herbeizuführen.



[1]) Dargestellt nach Zelinsky B 21, 3160, später mit besserer Ausbeute nach Henry Jahresber. 1889, 673.

[2]) Darstellung s. Michael und Norton. Am. chem. j. 212.

Die Ausführung erfolgte genau, wie beim vorigen Versuch beschrieben wurde. Die Wasserdampfdestillation wurde nur kurze Zeit fortgesetzt und hierauf eine Vakuumdestillation vorgenommen. Es resultierte ein Öl vom Siedepunkt 172—174° bei 20 mm.

Analyse:

1. 0,3780 g Substanz gaben 0,7864 g CO_2 und 0,2453 g H_2O
2. 0,2221 g Substanz gaben 0,4641 g CO_2 und 0,1516 g H_2O

Berechnet für $C_{22}H_{36}O_{10}$

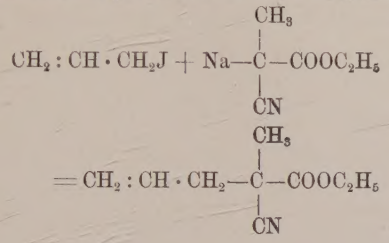
		C	H
Prozente		57,35	7,88
Gefunden	1. . .	56,94	7,61
	2. . .	57,22	7,67

Ein Teil des Esters wurde nun mit Natronlauge, ein anderer Teil mit Salzsäure erhitzt, doch gelang es nicht, ein festes Verseifungsprodukt zu erhalten:

25,8 g Cyanpropionsäureester wurden nun mit einer Lösung von 4,6 g Natrium in 50 g absol. Alkohol und mit 22 g Propylenbromid bis zur neutralen Reaktion auf dem Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde nach dem Ausschütteln mit Wasser der fraktionierten Destillation unterworfen. Da fast die gesamte Menge unterhalb 250° überging, hatte die Bildung des erwarteten Esters von hohem Siedepunkt nicht stattgefunden. Ebensowenig war dies der Fall, als Methylmalonsäureester an Stelle des Cyanpropionsäureester verwendet wurde.

7,5 g α-Cyanpropionsäureester wurden mit einer Lösung von 1,4 g Natrium in 20 g absolutem Alkohol und hierauf mit 11 g Allyljodid versetzt. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad beginnt die Reaktion, welche eine Zeit lang selbständig verläuft und dann durch Erwärmen zu Ende geführt wird. Das Reaktionsprodukt wird mit Wasser aufgenommen, ausgeäthert, getrocknet und destilliert. Bei der ersten Destillation ging fast die

ganze Menge bei 210—222° über. Es hat sich ein Allylcyanpropionsäureester gebildet im Sinn folgender Gleichung:



Analyse:

0,1221 g Substanz gaben 0,2897 g CO_2 und 0,0859 g H_2O

Berechnet für $C_9H_{13}O_2N$		
Prozente	C 64,65	H 7,84
Gefunden . .	64,72	7,84

Der Körper bildet ein farbloses Öl. Leitet man Bromwasserstoff in der Kälte ein, so findet keine Gewichtsvermehrung statt, dies ist in der Wärme (100°) der Fall, gleichzeitig färbt sich die Flüssigkeit jedoch dunkel und es scheidet sich ein amorpher brauner Niederschlag ab.